

昆虫不育性药剂的研究

I. 不育性药剂的筛选*

張宗炳 曹泽溥** 姜永嘉

(北京大学生物系)

摘要 本文报告了一批对昆虫可能具有不育性的药剂的筛选结果。试验采用了 Mitlin (1958) 或 Labrecque (1960) 所用的飼食法, 以家蝇成虫作試驗昆虫, 用一定浓度处理一定时间。試驗試用了三十余种化合物, 其中包括几个不同类型的新化合物及一些已知的抗癌有效新藥物。試驗証明, 这批化合物多数都具有一定毒性, 但絕大多数对家蝇无不育性效果, 少数有部分效果, 只有 Thio-TEPA 属于 1—2 級(即用 0.5%, 处理 24 小时, 全部不产卵或卵不孵化), 其他化合物都属于 3—5 級。从不育性效果来看, 它們主要減少了产卵数, 而对孵化率的影响較小。此外, 本文还討論了这批化合物的不育性效果的性質及其实用价值。

自从 1954 年国外用释放不育性雄虫防治羊皮螺旋蝇成功之后 (Bushland & Hopkins 1953, 見 Knippling 1960), 用化学物質造成昆虫不育的研究有了开始。Mitlin 等 (1957, 1958) 曾試驗了許多物質, 主要为細胞分裂毒剂、抗癌藥物、核酸代謝抑制剂, 証明了它們具有不同程度的不育性效果。Labrecque (1960) 筛选了更多种类, 其中包括一部分常用的杀虫药剂, 如狄氏剂、丙烯除虫菊酯等; 1961 年他又报导了三种烴化剂作为家蝇的不育性药剂的高度有效性, 1962 年, 在一个小島上用其中之一 (Apholate) 进行小規模試驗, 获得了防治上很大的成功。但是, 目前能实际应用于田間的有效不育性药剂还是不够多; Apholate 虽然很有效, 但是接触处理时效果不高, 因此, 对于新的不育性药剂还有待筛选发现。

本文报告了在实验室内筛选的第一批化合物, 包括几个不同类型的新化合物, 及一些已知抗癌有效的新藥物。这些类型的新化合物, 都是从抑制細胞分裂、抗癌或破坏核酸代謝的角度而提出的, 因而估計对于昆虫的生殖腺的发育会有一定的影响。

一、材料与方 法

試驗中采用了 Mitlin (1958) 或 Labrecque (1960) 所用的方法, 即将藥物溶解于一定溶剂中然后加入飼料給予昆虫取食。初步試驗肯定了这一方法的简单易行, 結果相当可靠, 作为筛选方法是够精确的。Piquett 等 (1960) 曾用将羽化时的家蝇蛹作液浸处理的筛选法, 可以增加一定的精确度, 但是, 由于蛹的发育期如不一致, 結果反而不可靠, 同时采用后一方法, 用的药量較多。

* 本試驗所用的化合物系北京医学院药系有机教研室王序教授、北京肿瘤研究所、中国医学科学院藥物研究所及中国科学院动物研究所供給, 特此一并志謝。

** 北京林学院研究生。

(本文于 1963 年 3 月 19 日收到)。

(一)供試对象 家蝇成虫。

(二)試驗药剂的浓度及处理時間 浓度为 1% (加入奶粉中), 处理 48 小时; 浓度为 0.5% (加入奶粉中), 处理 24 小时。

(三)供試药剂 氮芥类、乙基亚胺类等三十余种。

(四)方法及观察 将供試化合物 10 毫克加入一定溶剂中(水或酒精或丙酮), 使其溶解, 然后与一克奶粉均匀拌和, 俟干后粉碎用来飼喂刚羽化后的家蝇成虫。处理一定時間后, 放入正常奶粉作飼料, 以后, 每日观察并记录家蝇成虫的死亡数、产卵数和孵化数(一般卵的孵化以 24 小时内为准)。

(五)不育性效果的分級

1. 用 0.5% 的剂量, 处理 24 小时, 不产卵, 或卵不孵化或产卵量及孵化率抑制达 90% 以上者(一級)。

2. 用 1.0% 的剂量, 处理 24 小时, 不产卵, 或卵不孵化(二級)。

3. 用 1.0% 的剂量, 处理 48 小时, 不产卵, 或卵不孵化或产卵量及孵化率抑制达 90% 以上者(三級)。

4. 用 1.0% 的剂量, 处理 48 小时, 产卵量或孵化率抑制达 50% 以上者(四級)。

5. 用 1.0% 的剂量, 处理 48 小时, 产卵量或孵化率抑制不到 50% 以上者(五級, 作无效計算)。

二、試驗結果与討論

我們將篩选結果总结如表 1。

表 1 不同类型的化合物对于家蝇的不育性效应

类别	编号	名 称	化 学 结 构 式	成虫死亡率 (校正)	不育性級別
I. 氮芥类	北昆 1	氮芥	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2 \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3$	0~20.0	3—4
	北昆 2	氧化氮芥 (Nitromin), 盐酸盐	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2 \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{CH}_3 \cdot \text{HCl}$ \downarrow O	0~11.2	4—5
	北昆 3	Endoxan		7.3~28.8	4
	北昆 4	Sarcolysin (溶肉瘤素)	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2 \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NH}_2)\text{COOH}$	0~1.3	4—5
	北昆 5	Formyl-Sarcolysin (抗癌灵)	$\text{ClCH}_2\text{CH}_2 \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHCHO})\text{COOH}$	0~18.4	4

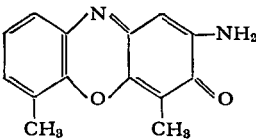
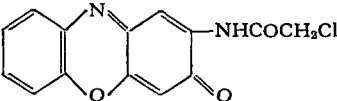
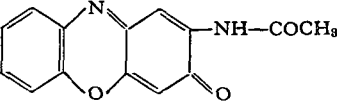
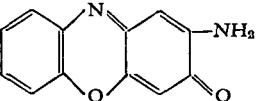
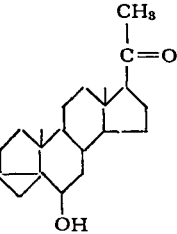
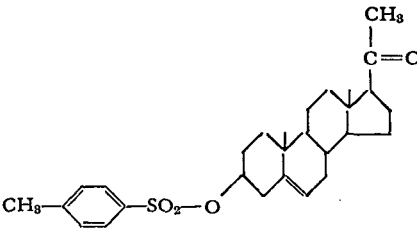
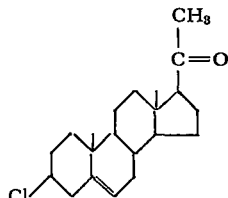
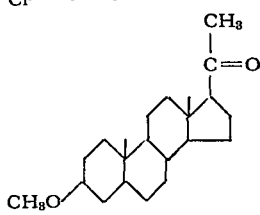
續 表 1

类别	编号	名 称	化 学 结 构 式	成虫死亡率 (校正)	不育性级别
I. 氮芥类	北昆 6	Dopan (多潘)		17.2	4
	北昆 7	Новоэмбихин	$\text{CH}_3 \cdot \text{CH} \cdot \text{Cl} \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{N} \begin{matrix} \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \\ \text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl} \end{matrix} \cdot \text{HCl}$	20.2	4
II. 乙烯 亚胺类化 合物	北昆 8	Thio-TEPA (TSPA)		10.7~31.4	1—2
III. 取代 嘌呤及嘧 啶	北昆 9	癌敌(8-杂氮烏 嘌呤甲磺酸 酸盐)		5.1	5
	北昆10	6MP (6 硫醇嘧 啶)		4.7	3—4
	北昆14	Alloxantin (双四氧嘧啶)		40.0	5
	北昆15	6-甲基硫脒嘧啶 (6Methyl-2- Thiouracil)		10.1	5
IV. 其他	北昆11	烏拉坦 (氨基甲 酸乙酯)	$\text{O}=\text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{OC}_2\text{H}_5 \end{matrix}$	5.0	4—5
	北昆12	硫脒	$\text{S}=\text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$	0	5
	北昆13	苯基硫脒 (PTU)	$\text{S}=\text{C} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{N} \end{matrix} \begin{matrix} \text{H} \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	0	5
V. 三氮 嘧化合物	北昆16	3-巯基-5-羧基- 1, 2, 4-三氮- 6-羧酸乙酯		6.81	5

續 表 1

类别	編号	名 称	化 学 結 构 式	成虫死亡率 (校正)	不育性級別
V. 三氮 嘧化合物	北昆17	3-甲 硫 基-5-羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸酰胺		35.2	4
	北昆18	3-甲 硫 基-5-羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸乙酯		25.0	5
	北昆19	3-硫基-5-羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸酰胺		10.2	4
	北昆20	3-甲 硫 基-5-羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸酰胺		12.5	5
	北昆21	3-肼基-5-羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸酰胺		21.6	5
	北昆22	3,5-二羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸乙酯		6.81	5
	北昆23	3,5-二羧基-1,2,4-三氮-6-羧酸酰胺		29.5	4
	北昆24	0-[5'-(3'-甲 硫 基-6'-甲 基)-1,2,4-三氮基]-3-甲 硫 基-5-羧基-1,2,4-三氮		10.3	5
	北昆25	3-甲 硫 基-5-乙 氧基-6-甲 基-1,2,4-三氮		13.6	4—5
VI. 氮 杂蒽类	北昆26	2-乙酰氨基-3-乙酰氧基-苯噁 嘧		5.10	5
	北昆27	2-氨基-苯噁 嘧 酮-3-重氮碱		0	5

續 表 1

类别	编号	名 称	化 学 结 构 式	成虫死亡率 (校正)	不育性级别
VI. 氮氧 杂萘类	北昆28	2-氨基-4,6-二甲基-苯噁嗪酮-3		3.20	5
	北昆29	2-氯乙酰氨基-苯噁嗪酮-3		26.0	5
	北昆30	2-乙酰氨基-苯噁嗪酮-3		56.5	5
	北昆31	2-氨基-苯噁嗪酮-3		5.80	5
VII. 固醇类激素 型物质	北昆32	3,5-环孕甾烷-6-醇-20-酮		1.20	5
	北昆33	Δ^5 -孕甾烯-3 β -醇-20-酮对甲苯磺酸酯		5.30	5
	北昆34	Δ^5 -孕甾烯-3 β -氯-20-酮		46.6	5
	北昆35	Δ^5 -孕甾烯-3 β -甲醚-20-酮		77.1	5

关于試驗的具体結果, 以下的表 2、表 3 及表 4 作为代表來說明, 为节省篇幅起見, 其他結果从略:

表 2 氮芥类化合物的不育性篩选試驗 (1%, 48 小时)

(1962 年 11 月 16 日—12 月 4 日)

名 称 (編 号)	供試虫数	成虫死亡率	校正死亡率	卵 块 数	卵 粒 数	孵化率(校正)
氮芥(北昆 1)	50	4	0	7	372	15.9
氧化氮芥(北昆 2)	50	6	0	18	1293	58.6
溶肉瘤素(北昆 4)	50	6	0	19	1016	56.9
抗癌灵(北昆 5)	50	4	0	21	1010	32.3
多潘(北昆 6)	50	22	17.2	16	635	57.1
Новоэмбихин (北昆 7)	40	25	20.2	6	229	78.7
对 照	50	6	0	19	1126	100.0

表 3 Thio-TEPA 的 篩 选 結 果

篩次	液 度	時間(小时)	供試虫数	校正死亡率	卵 块 数	卵 粒 数	校正孵化率
1	1%	48	50	84.7	0	0	
2	0.5%	48	50	7.3	14	1754	0
3	0.5%	24	50	1.4	20	1384	2.3
对照			50	0	17	1882	100

表 4 各种不同化合物的不育性篩选試驗 (1%, 48 小时)

(1963 年 1 月 5—18 日)

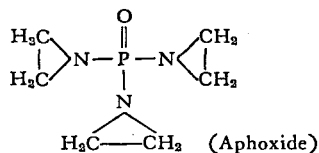
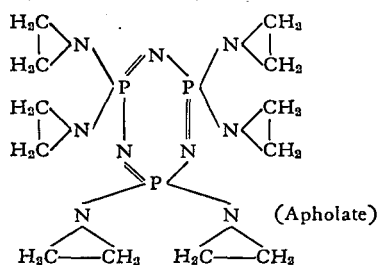
名称(编号)	供試虫数	成虫死亡率	校正死亡率	卵 块 数	卵 粒 数	孵化率(校正)
北 昆 24	40	17.5	10.3	22	2029	91.5
北 昆 25	63	20.6	13.6	16	858	97.8
北 昆 26	58	12.7	5.1	20	1519	92.6
北 昆 27	52	5.7	0.0	25	1892	100.0
北 昆 28	55	10.9	3.2	22	1802	100.0
北 昆 29	50	32.0	26.0	21	1725	100.0
北 昆 30	65	60.0	56.5	20	2714	92.6
北 昆 31	52	13.4	5.8	15	1440	98.9
北 昆 32	55	9.1	1.2	17	1554	97.9
北 昆 33	54	12.9	5.3	23	2387	97.8
北 昆 34	55	50.9	46.6	20	1880	86.2
北 昆 35	57	79.0	77.1	19	1342	100.0
北 昆 14	58	44.8	40.0	19	1384	97.8
北 昆 15	52	17.3	10.1	23	2796	95.8
对 照	50	8.0	0.0	17	1882	100.0

由試驗結果可以看出:

1. 多数化合物的不育性效应是不高的, 其中只有 Thio-TEPA (北昆 8) 属于 1 級, 它不仅对于家蝇, 并且对于粘虫也有高效(据姜永嘉等未发表試驗結果)。关于这一种药剂的进一步研究正在进行中, 多数已知的抗癌藥物, 包括氮芥类, 都属于 3 級到 5 級; 一方面証实了 Mitlin 等(1958)的結果; 另一方面也証实了 Labrecque (1960) 的結果。Mitlin 等

(1958) 报导, 它們是有效的不育性药剂, 但他們用的方法是长期飼喂。Labrecque (1960) 却証明了, 用少量一次处理时, 不育性效果是不显著的, 这两个結果及本試驗的結果都是一致的。当然, 这里只有二个化合物(氧化氮芥及氮芥)可以相比, 因为在三个試驗中, 只有这两个化合物是共同的, 我們报导中的其他氮芥类化合物, 都是第一次篩选的结果。

Labrecque (1961) 試驗中最成功的不育性药剂是 Apholate 及 Aphoxide



Aphoxide 就是 TEPA, 是我們試驗中最有效的 Thio-TEPA 的氧同系物, 后来美国农业部又公布了五种有效的不育性药剂, 其中除了甲基氨基蝶呤之外, 其他四种也均是乙基亚胺基类化合物, 足見这一类型化合物作为昆虫不育性药剂是最有希望的, 我們将在这方面作进一步的探索。

北昆 17、19、23 及 25 属于第 4 級, 它們也有一定的不育性效果, 从结构与活性方面来看, 还不易解释为什么这些化合物在 10 种三氮嗪化合物中, 不育性效果最好。

2. 从不育性的效果来看, 有效的几种主要是减少了产卵数, 而对孵化率影响較小。氮芥的效果好, 乃是由于它既抑制了产卵, 又降低了孵化率。Thio-TEPA 效果最好, 也是由于它同时具有两方面的不育性能, 但是, 一般在用 1.0% 处理 48 小时后, 完全不产卵, 如处理 24 小时, 則有部分产卵, 而卵几乎全部不孵化。

3. 多数化合物都具有一定毒性。其中北昆 17、18、23、29 号都能引起将近 30% 的死亡率; 北昆 30、34、35 則能引起較高的死亡率(55—77%); 而多潘、Новоэмбихин 只能引起 20% 左右的死亡率。

三、总 結

(一) 篩选了对家蝇具有不育性效果的 35 种化合物, 其中絕大多数无效, 少数有部分效果, 只有 Thio-TEPA 属 1—2 級(即用 0.5%, 处理 24 小时, 全部不产卵或卵不孵化)。

(二) 氮芥属于 3—4 級, 6MP 效果仅次于氮芥, 其他几种有效的抗癌藥物, 包括抗癌灵、溶肉瘤素、多潘、Новоэмбихин 均沒有高效。(多数属于四級)

(三) 有四种三氮嗪的新化合物显示出一定的效果(4 級), 即北昆 17、19、23 及 25 号。

(四) 討論了这些化合物的不育性效果的性質及其实用价值。

参 考 文 献

Bushland, R. C. & Hopkins, D. E., 1953. Sterilization of screwworm flies with X-rays and gamma rays. *J. econ. Ent.* 46:648—53.

- Knipling, E. F., 1960. The eradication of the screwworm flies. *Scientific American* 203:54—62.
- Labrecque, G. C., 1960. Tests with compounds effecting housefly metabolism. *J. econ. Ent.* 53:801—4.
- Labrecque, G. C. et al., 1961. Studies with three alkylating agents as housefly sterilants. *J. econ. Ent.* 54: 684—9.
- Mitlin, N. et al., 1957. Effect of mitotic poisons on housefly oviposition. *Physiol. Zool.* 30:133—8.
- Mitlin, N. & A. M. Baroody, 1958. The effect of some biologically active compounds on growth of housefly ovaries. *J. econ. Ent.* 51:384—5.
- Piquett, P. G. & Keller, J. C., 1962. A screening method for chemosterilants of the housefly. *J. econ. Ent.* 55:261—2.

STUDIES ON INSECT CHEMOSTERILANTS

I. SCREEN TESTS OF 35 CHEMICALS AS INSECT CHEMOSTERILANTS

CHANG, J. TSUNG-PING, T. P. TSAO* & Y. C. CHIANG

(Department of Biology, Peking University)

Thirty-five chemicals, mostly new compounds and a few standard anti-cancer drugs, were tested on housefly adults (*Musca domestica vicina*) as chemosterilants. The chemicals were added in solution to milk powder at 1.0% or 0.5% concentration, dried, and fed for 24 or 48 hours. The number of eggs laid and the percentage of hatching were counted for a period of 14 days.

Only Thio-TEPA (the S-analogue of aphoxide) proved to be a very effective chemosterilant; it induced complete sterility at 0.5% concentration when fed for 24 hours. Very few or no eggs were laid, and of those laid, none hatched. 6-MP and N-mustard were less effective, the other anti-cancer drugs such as Nitromin, Sarcocystin, acetyl-sarcocystin, dopan, endoxan and other substituted purines and pyrimidines were still less effective.

Three new compounds of the triazine type proved to be as effective as the standard anti-cancer drugs, but most of the others were ineffective.

Investigation of the use of Thio-TEPA as insect chemosterilant and screening of other new compounds are in progress.